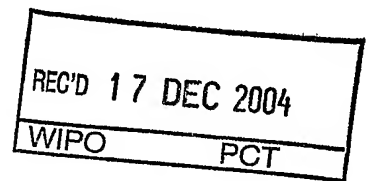


EPO 11 2897

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 55 461.0

**Anmeldetag:**

27. November 2003

**Anmelder/Inhaber:**

Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

**Bezeichnung:**Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizier-  
baren pharmazeutischen Zusammensetzung**IPC:**

A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. September 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Faust

### Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Modifikationen von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate mit umfasst.

Der Wirkstoff (I) weist eine relativ schlechte Wasserlöslichkeit auf (ca. 7 mg/L). Dadurch können sich Schwierigkeiten bei der oralen Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte biologische Variabilität der Absorptionsrate ergeben.

Zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit sind in der Vergangenheit verschiedene Konzepte beschrieben worden:

So werden häufig Lösungen von Wirkstoffen angewendet, die beispielsweise in Weichgelatinekapseln abgefüllt werden können. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffes (I) in den für diesen Zweck geeigneten Lösungsmitteln ist diese Option im vorliegenden Fall aber nicht anwendbar, da in der notwendigen Dosisstärke Kapselgrößen resultieren würden, die nicht mehr schluckbar sind.

Ein alternatives Verfahren stellt die Amorphisierung des Wirkstoffes dar. Hierbei erweist sich sowohl die Lösungsmethode als problematisch, da der Wirkstoff (I) auch in pharmazeutisch akzeptablen Lösemitteln wie Ethanol oder Aceton schlecht löslich ist. Auch eine Amorphisierung des Wirkstoffes über die Schmelzmethode ist wegen des hohen Wirkstoff-Schmelzpunktes (ca. 230°C) ungünstig, da ein unerwünscht hoher Anteil von Abbaukomponenten während der Herstellung entsteht.

Weiterhin ist ein Verfahren zur Hydrophilisierung von hydrophoben Wirkstoffen am Beispiel von Hexobarbital und Phenytoin beschrieben worden (Lerk, Lagas, Fell, Nauta, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 67, No. 7, July 1978, 935 – 939: "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic

Drugs on Release Rate from Capsules"; Lerk, Lagas, Lie-A-Huen, Broersma, Zuurman, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 68, No. 5, May 1979, 634-638: "In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules"). Die Wirkstoffteilchen werden hierbei in einem Mischer unter weitgehender Vermeidung eines Agglomerationsschrittes mit einer Methyl- bzw. Hydroxyethylcellulose-Lösung vermischt und dann getrocknet. Der so erhaltene Wirkstoff wird anschließend ohne weitere Behandlung in Hartgelatinecapseln abgefüllt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine spezielle Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffes (I) im Rahmen der Feuchtgranulation ein verbessertes Absorptionsverhalten bewirkt. Die Verwendung des Wirkstoffes (I) in hydrophilisierter Form bei der Herstellung von festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit der so erhaltenen Formulierung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form, wobei

- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
- (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.

Die Feuchtgranulation im Verfahrensschritt (a) kann in einem Mischer (= Mischergranulation) oder in einer Wirbelschicht (= Wirbelschichtgranulation) erfolgen, bevorzugt ist die Wirbelschichtgranulation.

Bei der Feuchtgranulation kann der Wirkstoff (I) entweder als Feststoff in der Vormischung (Vorlage) vorgelegt werden oder er wird in der Granulierflüssigkeit suspendiert. Bevorzugt wird der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen (Suspensionsverfahren).

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der kristalline Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt. Der Wirkstoff (I) besitzt dabei vorzugsweise eine

mittlere Partikelgröße  $X_{50}$  kleiner  $10\text{ }\mu\text{m}$ , insbesondere zwischen 1 und  $8\text{ }\mu\text{m}$  sowie  $X_{90}$  (90 %-Anteil) kleiner  $20\text{ }\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner  $15\text{ }\mu\text{m}$ .

Die erfindungsgemäß verwendete Granulierflüssigkeit enthält ein Lösungsmittel, ein hydrophiles Bindemittel und gegebenenfalls ein Netzmittel. Das hydrophile Bindemittel ist dabei in der  
5 Granulierflüssigkeit dispergiert oder vorzugsweise darin gelöst.

Als Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit können organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol oder Aceton, oder Wasser oder Gemische davon verwendet werden. Bevorzugt wird Wasser als Lösungsmittel verwendet.

Als hydrophile Bindemittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete hydrophile  
10 Zusatzstoffe eingesetzt, vorzugsweise solche, die sich im Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit lösen.

Vorzugsweise werden dabei hydrophile Polymere wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Carboxymethylcellulose (Natrium- und Calciumsalze), Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), L-  
15 HPC (niedrigsubstituierte HPC), Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polymere der Acrylsäure und deren Salze, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Gelatine, Guargummi, partiell hydrolysierte Stärke, Alginate oder Xanthan eingesetzt. Besonders bevorzugt wird HPMC als hydrophiles Bindemittel eingesetzt.

Das hydrophile Bindemittel kann dabei in einer Konzentration von 1 bis 15 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 1 bis 8 % enthalten  
20 sein.

Als gegebenenfalls vorhandene Netzmittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete Netzmittel (Tenside) eingesetzt. Beispielsweise seien genannt:

Natriumsalze von Fettalkoholsulfaten wie Natriumlaurylsulfat, Sulfosuccinate wie Natriumdioctylsulfosuccinat, partielle Fettsäureester mehrwertiger Alkohole wie Glycerinmonostearat, partielle Fettsäureester des Sorbitans wie Sorbitanmonolaurat, partielle Fettsäureester des Polyhydroxyethylensorbitans wie Polyethylenglycol-Sorbitan-monolaurat, -monostearat oder -monooleat, Polyhydroxyethylen-Fett-alkoholether, Polyhydroxyethylen-Fettsäureester, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymere (Pluronic®) oder ethoxylierte Triglyceride.  
30 Bevorzugt wird Natriumlaurylsulfat als Netzmittel eingesetzt.

Das Netzmittel wird bei Bedarf in einer Konzentration von 0.1 bis 5 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 0.1 bis 2 % eingesetzt.

In der Vormischung (Vorlage) der Feuchtgranulation sind weitere pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten. Beispielsweise seien genannt:

- 5 • Füllstoffe und Trockenbindemittel wie Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol, Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose (wasserfrei oder als Hydrat, beispielsweise Monohydrat), Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine
- 10 • Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolisierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke
- 15 Im Fall von Tablettenformulierungen mit modifizierter (verzögerter) Wirkstofffreisetzung können statt der Zerfallsförderer (Sprengmittel) Stoffe enthalten sein, die die Freisetzungsrates beeinflussen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Galaktomannan, Xanthan, Glyceride, Wachse, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate.
- 20

Das im Verfahrensschritt (a) erhaltene Granulat wird anschließend im Verfahrensschritt (b) in die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung überführt.

- 25 Der Verfahrensschritt (b) umfasst beispielsweise Tablettieren, Abfüllen in Kapseln, vorzugsweise Hartgelatine-kapseln, oder Abfüllen als Sachets, jeweils nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe.

Als pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe seien beispielsweise genannt:

- 30 • Schmier-, Gleit-, Fließregulierungsmittel wie Fumarsäure, Stacarinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearyl-fumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole,

Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat

- Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, partiell hydro-

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.

- Die erfindungsgemäße feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfasst beispielhaft und vorzugsweise Granulate, mit Granulat gefüllte Hartgelatine kapseln oder Sachets sowie den Wirkstoff (I) schnell oder modifiziert (verzögert) freisetzende Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tabletten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind schnellfreisetzende Tabletten insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungs-  
15  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500  
505  
510  
515  
520  
525  
530  
535  
540  
545  
550  
555  
560  
565  
570  
575  
580  
585  
590  
595  
600  
605  
610  
615  
620  
625  
630  
635  
640  
645  
650  
655  
660  
665  
670  
675  
680  
685  
690  
695  
700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795  
800  
805  
810  
815  
820  
825  
830  
835  
840  
845  
850  
855  
860  
865  
870  
875  
880  
885  
890  
895  
900  
905  
910  
915  
920  
925  
930  
935  
940  
945  
950  
955  
960  
965  
970  
975  
980  
985  
990  
995  
1000  
1005  
1010  
1015  
1020  
1025  
1030  
1035  
1040  
1045  
1050  
1055  
1060  
1065  
1070  
1075  
1080  
1085  
1090  
1095  
1100  
1105  
1110  
1115  
1120  
1125  
1130  
1135  
1140  
1145  
1150  
1155  
1160  
1165  
1170  
1175  
1180  
1185  
1190  
1195  
1200  
1205  
1210  
1215  
1220  
1225  
1230  
1235  
1240  
1245  
1250  
1255  
1260  
1265  
1270  
1275  
1280  
1285  
1290  
1295  
1300  
1305  
1310  
1315  
1320  
1325  
1330  
1335  
1340  
1345  
1350  
1355  
1360  
1365  
1370  
1375  
1380  
1385  
1390  
1395  
1400  
1405  
1410  
1415  
1420  
1425  
1430  
1435  
1440  
1445  
1450  
1455  
1460  
1465  
1470  
1475  
1480  
1485  
1490  
1495  
1500  
1505  
1510  
1515  
1520  
1525  
1530  
1535  
1540  
1545  
1550  
1555  
1560  
1565  
1570  
1575  
1580  
1585  
1590  
1595  
1600  
1605  
1610  
1615  
1620  
1625  
1630  
1635  
1640  
1645  
1650  
1655  
1660  
1665  
1670  
1675  
1680  
1685  
1690  
1695  
1700  
1705  
1710  
1715  
1720  
1725  
1730  
1735  
1740  
1745  
1750  
1755  
1760  
1765  
1770  
1775  
1780  
1785  
1790  
1795  
1800  
1805  
1810  
1815  
1820  
1825  
1830  
1835  
1840  
1845  
1850  
1855  
1860  
1865  
1870  
1875  
1880  
1885  
1890  
1895  
1900  
1905  
1910  
1915  
1920  
1925  
1930  
1935  
1940  
1945  
1950  
1955  
1960  
1965  
1970  
1975  
1980  
1985  
1990  
1995  
2000  
2005  
2010  
2015  
2020  
2025  
2030  
2035  
2040  
2045  
2050  
2055  
2060  
2065  
2070  
2075  
2080  
2085  
2090  
2095  
2100  
2105  
2110  
2115  
2120  
2125  
2130  
2135  
2140  
2145  
2150  
2155  
2160  
2165  
2170  
2175  
2180  
2185  
2190  
2195  
2200  
2205  
2210  
2215  
2220  
2225  
2230  
2235  
2240  
2245  
2250  
2255  
2260  
2265  
2270  
2275  
2280  
2285  
2290  
2295  
2300  
2305  
2310  
2315  
2320  
2325  
2330  
2335  
2340  
2345  
2350  
2355  
2360  
2365  
2370  
2375  
2380  
2385  
2390  
2395  
2400  
2405  
2410  
2415  
2420  
2425  
2430  
2435  
2440  
2445  
2450  
2455  
2460  
2465  
2470  
2475  
2480  
2485  
2490  
2495  
2500  
2505  
2510  
2515  
2520  
2525  
2530  
2535  
2540  
2545  
2550  
2555  
2560  
2565  
2570  
2575  
2580  
2585  
2590  
2595  
2600  
2605  
2610  
2615  
2620  
2625  
2630  
2635  
2640  
2645  
2650  
2655  
2660  
2665  
2670  
2675  
2680  
2685  
2690  
2695  
2700  
2705  
2710  
2715  
2720  
2725  
2730  
2735  
2740  
2745  
2750  
2755  
2760  
2765  
2770  
2775  
2780  
2785  
2790  
2795  
2800  
2805  
2810  
2815  
2820  
2825  
2830  
2835  
2840  
2845  
2850  
2855  
2860  
2865  
2870  
2875  
2880  
2885  
2890  
2895  
2900  
2905  
2910  
2915  
2920  
2925  
2930  
2935  
2940  
2945  
2950  
2955  
2960  
2965  
2970  
2975  
2980  
2985  
2990  
2995  
3000  
3005  
3010  
3015  
3020  
3025  
3030  
3035  
3040  
3045  
3050  
3055  
3060  
3065  
3070  
3075  
3080  
3085  
3090  
3095  
3100  
3105  
3110  
3115  
3120  
3125  
3130  
3135  
3140  
3145  
3150  
3155  
3160  
3165  
3170  
3175  
3180  
3185  
3190  
3195  
3200  
3205  
3210  
3215  
3220  
3225  
3230  
3235  
3240  
3245  
3250  
3255  
3260  
3265  
3270  
3275  
3280  
3285  
3290  
3295  
3300  
3305  
3310  
3315  
3320  
3325  
3330  
3335  
3340  
3345  
3350  
3355  
3360  
3365  
3370  
3375  
3380  
3385  
3390  
3395  
3400  
3405  
3410  
3415  
3420  
3425  
3430  
3435  
3440  
3445  
3450  
3455  
3460  
3465  
3470  
3475  
3480  
3485  
3490  
349

Der Wirkstoff (I) kann in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 60 %, vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung, vorliegen. Hierbei beträgt die Dosis des Wirkstoffes (I) 20 vorzugsweise 1 bis 100 mg.

- Gegebenenfalls werden die erfindungsgemäßen Granulate oder Tabletten in einem weiteren Schritt unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen lackiert. Die Lackierung erfolgt unter Zusatz von üblichen, dem Fachmann geläufigen Lackier- und Filmbildemitteln wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Schellack, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerintriacetat, Triethylcitrat und/oder Farbzusätzen/Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin oder geeigneter Farblacke.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aorto-

5 koronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

**Experimenteller Teil****1. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Wirbelschichtgranulationsverfahren****1.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)**

5	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35.0 mg
	Laktose Monohydrat	22.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
10	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
	Polyethylenglykol 3.350	0.5 mg
	Titandioxid	<u>0.5 mg</u>
15		87.5 mg

**1.2 Herstellung**

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert ist.



## **2. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Schnellmischergranulationsverfahren**

### **2.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	5.0 mg
5	Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
	Laktose Monohydrat	33.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	2.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
10	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
	Polyethylenglykol 400	0.5 mg
	Eisenoxid gelb	0.1 mg
	Titandioxid	<u>0.4 mg</u>
15		87.5 mg

### **2.2 Herstellung**

- In einem Schnellmischer werden die Einsatzstoffe mikrokristalline Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose gemischt (Granulatvorlage). Hydroxypropylmethylcellulose (3 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit der Granulatvorlage zugegeben und mit Hilfe des schnell rotierenden Rührwerkes gleichmäßig mit der Granulatvorlage vermischt. Nach erfolgter Durchmischung wird das feuchte Granulat gesiebt (4 mm Maschenweite) und in der Wirbelschicht getrocknet. Nach Siebung des getrockneten Granulates (0.8 mm Maschenweite) wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid und Eisenoxid gelb, wobei die Pigmente zuvor in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropyl-methylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert werden.

### **3. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung als Sachets**

#### **3.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Sachet)**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	50.0 mg
5	Mannitol	662.0 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	15.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	15.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	1.0 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200, Degussa)	2.0 mg
10	Erdbeearoma, sprühgetrocknet	<u>5.0 mg</u>
		750.0 mg

#### **3.2 Herstellung**

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus Mannitol und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates werden hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) und Erdbeearoma zugegeben und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird zu jeweils 750 mg mit Hilfe einer Sachetabfüllmaschine in Sachetbeutel abgefüllt.

### **4. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung in Hartgelatinekapseln**

#### **4.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Kapsel)**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	30.0 mg
25	Laktose Monohydrat	79.5 mg
	Maisstärke	25.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	4.5 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200, Degussa)	<u>0.5 mg</u>
30		160.0 mg

## 4.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Maisstärke aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) zugegeben und gemischt. Die erhaltene Mischung wird zu jeweils 160 mg in Hartgelatine kapseln der Kapselgröße 2 abgefüllt.

## 5. Vergleich von Tabletten mit / ohne hydrophilisiertem Wirkstoff (I)

### 5.1 Tablettenzusammensetzung, -herstellung

Um die Tabletteneigenschaften und die verbesserte Bioverfügbarkeit von Formulierungen mit hydrophilisiertem Wirkstoff (I) zu untersuchen, werden unlackierte Tabletten mit 10 mg Wirkstoffgehalt (I) folgender Zusammensetzung hergestellt (in mg/Tablette):

	Wirkstoff (I), mikronisiert	10.0 mg
15	Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
	Laktose Monohydrat	27.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
20	Magnesiumstearat	<u>0.6 mg</u>
		85.0 mg

Tablette A: hergestellt durch Direkttablettierung ohne Granulation

Tablette B: hergestellt durch das unter 1.2 beschriebene Wirbelschicht-granulations-/Suspensionsverfahren

25 Die Mischung für Tablette A und das Granulat für Tablette B werden jeweils zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Bruchfestigkeit von ca. 70 – 80 N gepresst.

### 5.2 Tabletteneigenschaften

#### 5.2.1 Zerfallszeit in Wasser (USP-Zerfallstester, Erweka):

Tablette A: ca. 1.5 Minuten

Tablette B: ca. 6.5 Minuten

### 5.2.2 in-vitro Freisetzung

In der folgenden Tabelle 1 sind die freigesetzten Wirkstoffmengen bezogen auf den deklarierten Gesamtgehalt der Tabletten wiedergegeben:

5 *Tabelle 1: in-vitro Freisetzung*

	15 min	30 min	45 min	60 min
Tablette A	87 %	92 %	93 %	94 %
Tablette B	94 %	95 %	96 %	96 %

(USP-Paddle, 900 ml Acetat-Puffer pH 4.5 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, 75 UpM)

### 5.2.3 Bioverfügbarkeit

10 Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden drei Hunden jeweils drei Tabletten A bzw. drei Tabletten B cross-over appliziert. In der folgenden Tabelle 2 sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter nach oraler Gabe von 3 mg Wirkstoff (I) / kg aufgelistet:

**Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Wirkstoff (I)**

		Tier			Mean	S.D.	Mean	S.D.
		1	2	3	geom.	geom.	arithm.	arithm.
<b>Tablette A</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/L]	<b>0,464</b>	<b>0,770</b>	<b>1,11</b>	<b>0,735</b>	<b>1,55</b>	<b>0,782</b>	<b>0,325</b>
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
<b>Tablette B</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/L]	<b>0,938</b>	<b>1,01</b>	<b>1,24</b>	<b>1,06</b>	<b>1,16</b>	<b>1,06</b>	<b>0,159</b>
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382

- Ergebnis: Trotz langsameren Zerfalls (siehe 5.2.1) und sehr ähnlicher in-vitro Freisetzung (siehe 5.2.2) von Tablette B im Vergleich zu Tablette A besitzt Tablette B deutliche Vorteile bei der Absorption und damit eine um ca. 35 % gesteigerte Bioverfügbarkeit. Gleichzeitig ist eine deutliche Abnahme der Variabilität festzustellen. Der einzige Unterschied zwischen Tablette A und Tablette B ist die Hydrophilisierung des Wirkstoffes (I) bei Tablette B mit Hilfe des Suspensionsverfahrens im Rahmen der Feuchtgranulierung .

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form, dadurch gekennzeichnet, dass
  - (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
  - (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Feuchtgranulationsmethode die Wirbelschichtgranulation verwendet wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tablette ist.
7. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch das Verfahren gemäß Anspruch 1.
8. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner Form.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, enthaltend den Wirkstoff (I) in mikronisierter Form.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration von 1 bis 60 % bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung vorliegt.
- 5 12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, enthaltend Natriumlaurylsulfat als Netzmittel.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, enthaltend Natriumlaurylsulfat in einer Konzentration von 0.1 bis 5 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophiles Bindemittel.
- 10 15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 14, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose in einer Konzentration von 1 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15 in Form einer Tablette.
- 15 17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 in Form einer schnell freisetzen- den Tablette.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette mit einem Lack überzogen ist.
19. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 20 20. Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 25 21. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18.

Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.